Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Schröder

HISTAMINSPIEGEL IM VOLLBLUT BEI DER POLLINOSE NACH SPEZIFISCHER HYPOSENSIBILISIERUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heide Zimmer geb. Heimhardt
aus Lüdenscheid

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544720_0034

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Rolf Schröder

Histaminspiegel im Vollblut bei der Pollinose nach spezifischer Hyposensibilisierung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heide Zimmer geb. Heimhardt
aus Lüdenscheid

Referent: Professor Dr. med. H. Michel

Korreferent: Professor Dr. med. G. Kunkel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. Februar 1977

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.0.0.	Einleitung	5
1.1.0.	Die Bedeutung von Mediatoren in der Allergie	5
1.1.1.	Chemie, Bildung und Wirkung der Mediatoren	9
1.1.1.1.	SRS-A	9
1.1.1.2.	Serotonin	10
1.1.1.3.	Kinine	10
1.1.1.4.	Prostaglandine	11
1.2.0.	Histamin	14
1.2.1.	Histaminstoffwechsel	14
1.2.2.	Histaminverteilung im menschlichen Organismus	16
1.2.3.	Histaminfreisetzung und ihre Bedeutung bei der Antigen-Antikörper-Reaktion	20
1.3.0.	Die therapeutische Beeinflussung der Allergien	22
1.3.1.	Immunologische Veränderungen als Folge der Hyposensibilisierung	24
1.4.0.	Problemstellung	25
2.0.0.	Hauptteil	26
2.1.0.	Patientenauswahl	26
2.2.0.	Hyposensibilisierung und Histaminbestimmung	26
2.2.1.	Hyposensibilisierung	26
2.2.2.	Blutentnahme und Histaminbestimmung	27
2.2.3.	Fehlermöglichkeiten bei der Histaminbestimmung	29
2.3.0.	Ergebnisse	30
2.3.1.	Histaminspiegel bei Nichtallergikern	30
2.3.2.	Histaminspiegel bei nicht hyposensibilisierten Pollenallergikern	33

Seite

2.3.3. Histaminspiegel bei Pollenallergikern nach präsaisonaler Hyposensibilisierung mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen 35

2.3.4. Histaminspiegel bei Pollenallergikern nach präsaisonaler Depot-Hyposensibilisierung 37

2.3.5. Histaminspiegel im Vergleich zum Behandlungsergebnis nach Hyposensibilisierung 40

3.0.0. Diskussion 47

4.0.0. Zusammenfassung 51

5.0.0. Schrifttum 52

1.0.0. Einleitung

1.1.0. Die Bedeutung von Mediatoren in der Allergie

Für die Erscheinungsformen der Allergie vom Sofort-typ, zu der die Anaphylaxie und die Atopie gehören, sind sog. Mediatorstoffe verantwortlich. Das sind chemische Verbindungen, die entweder - wie das Histamin - präformiert in Blut- und Gewebszellen vorliegen und bei der Reaktion des Antikörpers mit dem spezifischen Antigen freigesetzt werden oder die - wie es für die Kinine der Fall ist - dadurch gebildet werden, daß die Antigen-Antikörper-Reaktion ein Enzymsystem aktiviert, das auf ein Serumglobulin einwirkt. Die Bedeutung eines Mediators für eine bestimmte Krankheit ist gesichert, wenn es gelingt, durch seine Injektion die Krankheitssymptome nachzuahmen oder sie durch seine Antagonisten zu verhindern.

Schon 1910 und 1911 wiesen DALE und LAIDLAW nach, daß die meisten Symptome der Anaphylaxie des Meerschweinchens mit den Reaktionen übereinstimmen, die man mit dem von WINDAUS und VOGT (1907) synthetisierten Histamin erzielen konnte. BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL (1932) perfundierten die Lungen eines sensibilisierten Meerschweinchens mit Ringerlösung; auf Zusatz des spezifischen Antigens wurde Histamin in die Perfusionslösung freigesetzt. CODE (1939) wies nach, daß die Stärke der Anaphylaxiesymptome bei Meerschweinchen und Hund der Plasmakonzentration an Histamin entsprach.

KATZ und COHEN (1941), die dem Vollblut von Heufieber-Patienten das spezifische Antigen zusetzten, konnten zeigen, daß meßbare Mengen an Histamin aus

den Zellen ins Plasma freigesetzt wurden. NOAH und BRAND (1954) konnten dieses Ergebnis bestätigen.

SCHILD et al. (1951) untersuchten Lungen- und Bronchialgewebe eines Asthmatikers, der sich wegen Bronchiektasen einer Lobektomie unterziehen mußte. Die Untersucher konnten zeigen, daß auf Zusatz des spezifischen Antigens Histamin in die Perfusionsflüssigkeit freigesetzt wird und daß sich der Bronchialmuskel kontrahiert. Histaminzusatz zur Spülflüssigkeit bewirkte eine ähnliche Reaktion, die mit Antihistaminika gehemmt werden konnte.

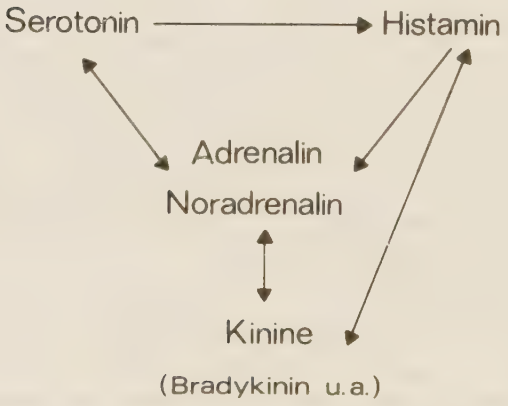
KELLAWAY und TRETHEWIE (1940) und später BROCKLEHURST (1953) erkannten, daß bei der Meerschweinchen-Anaphylaxie neben Histamin ein anderer Mediator aus dem Lungengewebe freigesetzt wird, der eine Kontraktion des isolierten Meerschweinchenileums hervorruft. Wegen seiner langsam einsetzenden und lange andauernden Wirkung nennt BROCKLEHURST (1960) diesen Stoff SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis). Auch isoliertes Lungengewebe von Asthmatikern, dem in einer Spülflüssigkeit das spezifische Antigen beigegeben wird, kontrahiert sich und setzt sowohl Histamin als auch SRS-A frei (BROCKLEHURST 1960). PARISH (1967) sowie SHEARD et al. (1967) konnten zeigen, daß auch aus passiv mit Reaginen sensibilisiertem menschlichen Lungengewebe nach Antigenzusatz SRS-A neben Histamin freigesetzt wird.

Als weitere mögliche Mediatorsubstanz der Atopie, besonders des Asthmas, wird Serotonin diskutiert, das beim Meerschweinchen einen Bronchospasmus hervorruft (HERXHEIMER 1953a) und für den anaphylaktischen Schock bei Ratten und Mäusen ein wesentlicher Faktor ist (FINCK 1956, WEISSBACH et al. 1957). Beim Schock des sensibilisierten Kaninchens werden Hist-

amin und Serotonin als Folge der Antigen-Antikörper-Reaktion aus Thrombozyten, deren Anzahl zugleich stark abnimmt, kurzfristig ins Plasma freigesetzt (HUMPHREY und JAQUES 1953, WAALKES et al. 1957). HERXHEIMER (1953b) kommt zu dem Ergebnis, daß der Serotonineffekt dem des Histamins ähnlich ist: fünf von sechs Asthmatikern, denen eine 0,67 %ige Serotoninlösung als Aerosol verabfolgt wurde, reagierten mit einem Asthmaanfall bzw. eingeschränkter Atemfunktion, während vier gleichbehandelte gesunde Probanden keine Symptome verspürten. BROCKLEHURST (1953) dagegen fand, daß Serotonin sogar eine leichte Relaxation der menschlichen Bronchiolen hervorruft. Nach HERXHEIMER (1955) rief die Gabe von gepufferter Serotoninlösung als Aerosol bei drei Asthmatikern keine Atembeschwerden hervor.

1937 versetzten WERLE et al. isoliertes Meerschweinchencolon mit einem Gemisch aus menschlichem Serum und Speicheldrüsenextrakt und bemerkten eine Kontraktion des Colons. Sie erkannten, daß diese "darmkontrahierende Substanz" nicht mit Kallikrein identisch ist und vermuteten, daß Kallikrein ein Aktivator eines Serumstoffes mit darmkontrahierenden Fähigkeiten sein könnte. ROCHA E SILVA et al. (1949) beschreiben die Kontraktion des isolierten Meerschweinchendarmes nach Zusatz von Blut eines Hundes, dem zuvor das Gift bestimmter Schlangen injiziert worden war. Den gleichen Effekt ruft auch mit Schlangengift versetztes, defibrinisiertes Blut hervor. Die Autoren nennen den Stoff, der die langsame Kontraktion nach einer kurzen Latenz bewirkt, "Bradykinin", die Globulinfraktion, aus der er freigesetzt wird, "Bradykininogen". Aber erst seit ELLIOT, LEWIS und HORTON (1960) die Aufklärung der chemischen Struktur und BOISSONAS et al. (1963) und NICOLAIDES

et al. (1963) die Synthese dieser Substanzen gelang, war es möglich, auch die Wirkungen genauer zu untersuchen. Für die Möglichkeit, Mediatorsubstanzen im allergischen Geschehen zu sein, spricht, daß die Kinine, besonders das Bradykinin, äußerst starke Vasodilatatoren sind (FOX et al. 1961), daß sie einen Bronchospasmus bei Asthmatikern hervorrufen (HERXHEIMER und STRESEMANN 1961) und die Kapillarpermeabilität erhöhen (ELLIOT, HORTON und LEWIS 1960, KONZETT und STÜRMER 1960). MELMON und CLINE (1967) weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung von Histamin, Serotonin, Kininen und Adrenalin bzw. Noradrenalin hin:



Figur 1 : Zusammenhang zwischen der Freisetzung der Mediatoren und den Katecholaminen (nach MELMON und CLINE 1967)

Seit einigen Jahren wird auch den Prostaglandinen eine mögliche Bedeutung als Mediatorsubstanzen beigemessen. Das Prostaglandin $F_{2\alpha}$ kommt in der Lunge verschiedener Tiere und auch in der menschlichen Lunge vor (ÄNGGÅRD 1965, KARIM et al. 1967), es wird bei der Meerschweinchenanaphylaxie aus dem Lungengewebe freigesetzt (PIPER und VANE 1969). SWEATMAN und COLLIER (1968) berichten über seine konstriktorische Wirkung am menschlichen Bronchialmuskel. Seine Beteiligung am allergischen Asthma ist aber noch nicht nachgewiesen.

1.1.1. Chemie, Bildung und Wirkung der Mediatoren

1.1.1.1. SRS-A

Die "slow-reacting substance of anaphylaxis", deren chemische Struktur noch unbekannt ist, ist wahrscheinlich eine Säure mit lipidähnlichen Eigenschaften (BROCKLEHURST 1963). Da sich ihre biologische Aktivität in der Elektrophorese in einem einzigen Band lokalisiert (CHARLWOOD und GORDON 1958), nimmt BROCKLEHURST (1960) an, daß es sich um eine einheitliche Substanz handelt. Sie wird - anders als das Histamin, das aus Speichern als Folge der Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzt wird - erst während der Antigen-Antikörper-Reaktion gebildet, wahrscheinlich infolge eines enzymatischen Mechanismus'. Die Bildung erfolgt hauptsächlich im Lungengewebe. Die Freisetzung der SRS-A erreicht erst zwischen der zweiten und dritten Minute nach Antigen-Gabe ihr Maximum und ist auch noch nach einer Stunde nachweisbar. Entsprechend dauert die von ihr bewirkte Kon-

traktion der glatten Muskulatur länger, sie erfolgt außerdem langsamer (BROCKLEHURST 1960). Die Kontraktion kann durch Antihistaminika nicht aufgehoben werden. Möglicherweise erklärt sich dadurch die Wirkungslosigkeit der Antihistaminika, einen Asthmaanfall zu verhindern oder einen bestehenden zu lindern.

1.1.1.2. Serotonin

Serotonin ist - wie auch Histamin - ein biogenes Amin und Gewebshormon. Es entsteht aus Tryptophan durch Hydroxylierung und anschließende Decarboxylierung. Sein Abbau erfolgt hauptsächlich zu 5-Hydroxyindolessigsäure, die physiologisch als Ausscheidungsprodukt im Urin nachweisbar ist.

Serotonin beeinflußt die glatte Muskulatur von Bronchien, Uterus und Gefäßen, je nach Konzentration wirkt es vasodilatatorisch oder -konstriktorisch. Dosisabhängig ist auch seine Wirkung auf das Zentralnervensystem, Anreicherung durch Gabe von Monoamin-Oxydase-Hemmern führt zu erhöhter Aktivität, Senkung der Serotoninkonzentration zu psychischer Dämpfung. Im Blut kommt es hauptsächlich in Thrombozyten vor, aus ihnen wird es bei der Blutgerinnung freigesetzt. GIERTZ und SCHUSTER (1972) lehnen das Serotonin als Mediatorsubstanz beim allergischen Asthma ab.

1.1.1.3. Kinine

Die im menschlichen Organismus vorkommenden Kinine sind unverzweigte Oligopeptide mit neun bis elf Ami-

nosäuren. Die Aminosäuresequenz des Nonapeptids Bradykinin ist für die biologische Aktivität der Kinine Voraussetzung, Oligopeptide anderer Sequenz oder Zusammensetzung sind unwirksam.

Die Entstehung der Kinine erfolgt über eine Gruppe von proteolytischen Enzymen, den Kallikreinen, die in zahlreichen Körpergeweben vorkommen und in inaktiver Form im Plasma zirkulieren. Das Plasmakallikrein wird durch verschiedene Stimula, u. a. den Antigen-Antikörper-Komplex aktiviert und bewirkt die Kininbildung aus einer ebenfalls im Plasma vorkommenden α_2-Globulinfraktion, dem Kininogen. Das gebildete Plasmakinin wird innerhalb von Sekunden durch eine Plasma-Kininase inaktiviert (MELMON und CLINE 1967).

Neben den schon erwähnten Wirkungen verursacht das Bradykinin, auf freie Nervenendigungen aufgebracht, starke, brennende Schmerzen und ruft eine Leukozytenaggregation hervor, so daß ihm auch bei Verletzungen eine entscheidende Bedeutung beigemessen wird (LEWIS 1963).

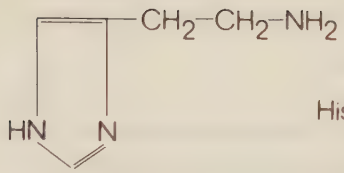
1.1.1.4. Prostaglandine

Die Prostaglandine, von denen bisher vierzehn verschiedene Typen isoliert wurden, werden aus mehrfach ungesättigten C_{20}-Fettsäuren gebildet, wobei eine Zyklisierung und Oxydation erfolgt. Sie wurden zuerst in der menschlichen Samenflüssigkeit nachgewiesen, kommen aber auch in Geweben vor (KARIM et al. 1967).

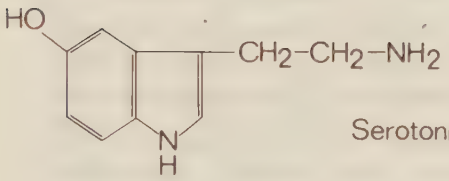
Durch ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur vermögen sie Darm und Uterus zur Kontraktion zu bringen

und eine Gefäßdilatation hervorzurufen. Außerdem ist ihre Beteiligung am Fettgewebsstoffwechsel gesichert.

Ihre Bedeutung bei der Allergie wird erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden können.



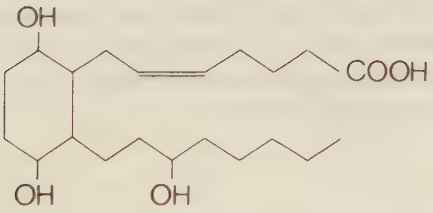
Histamin



Serotonin

Arg – Pro – Pro – Gly – Phe – Ser – Pro – Phe – Arg

Bradykinin



Prostaglandin $F_{2\alpha}$

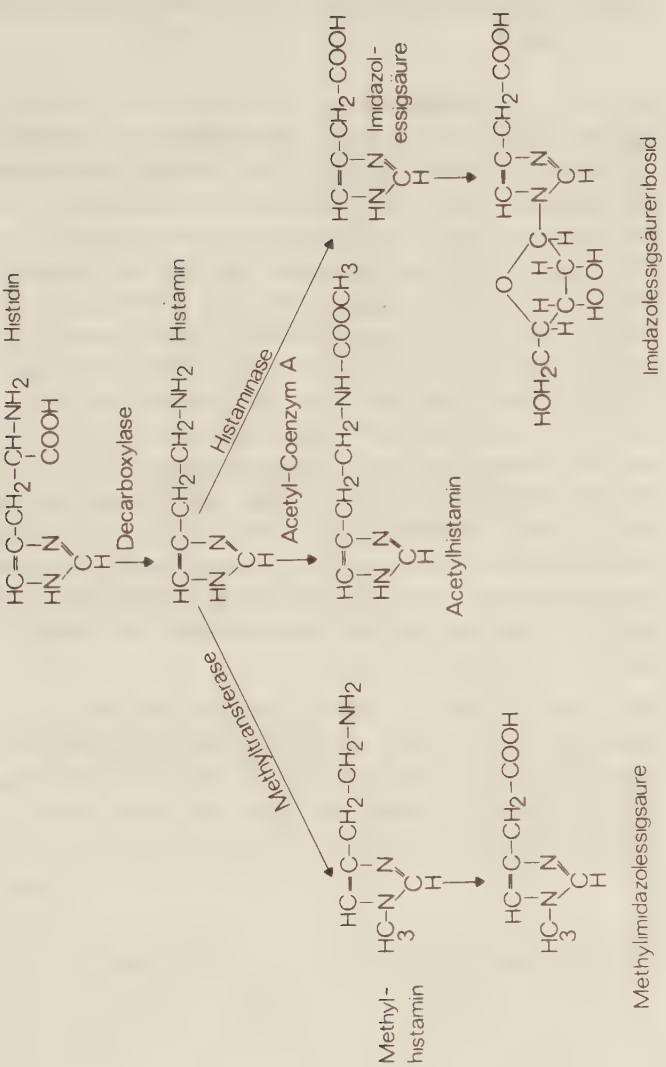
Figur 2 : Strukturformeln der wichtigsten Mediatoren

1.2.0. Histamin

1.2.1. Histaminstoffwechsel

Histamin ist das biogene Amin des Histidins. Die Decarboxylierung des Histidins kann sowohl durch eine unspezifische Aminosäure-Decarboxylase als auch durch die spezifische Histidin-Decarboxylase erfolgen. Beim Tier haben GRAHAM, HANNEGAN und NOURSE (1956) nachgewiesen, daß der Histamingehalt in den verschiedenen Geweben parallel geht mit der Konzentration an Histidin-Decarboxylase in diesen Geweben.

Die Histamininaktivierung erfolgt entweder durch eine Methyltransferase mit Methylierung am Imidazol-N und anschließende Oxydation der Seitenkette zu Methylimidazolessigsäure (SCHAYER und KARJALA 1956) oder durch oxydative Desaminierung mit Hilfe der Diaminoxydase (Histaminase) (TABOR 1951). Ein Teil der entstehenden Imidazolessigsäure wird nach TABOR und HAYAISHI (1955) an Ribose gekoppelt. Neben diesen drei Histaminmetaboliten und einer Spur freien Histamins wird noch Acetylhistamin im Urin gefunden. Letzteres ist für den Abbau des endogenen Histamins aber unwesentlich (SCHAYER 1956, BEALL und VAN ARSDEL 1960) und nach URBACH (1949) vielmehr auf die Aufnahme von Nahrungshistamin und dessen Acetylierung durch Darmbakterien zurückzuführen.



Figur 3 : Bildung und Abbau des Histamins

1.2.2. Histaminverteilung im menschlichen Organismus

Histamin ist in fast allen menschlichen Geweben enthalten, wie Untersuchungen von STONE et al. (1955) und LORENZ, BENESCH et al. (1970) zeigen. Besonders histaminreich sind Lunge und Gastrointestinaltrakt, während die Leber vergleichsweise geringe Mengen an Histamin enthält. Das Histamin wird in den Gewebsmastzellen neben Heparin in Granula gespeichert (RILEY 1956). Pro Gewebsmastzelle fanden LORENZ, SCHAUER et al. (1969) Histaminwerte zwischen 4 und 34 pg. Im Blut befindet sich das Histamin zu über 90 % in den weißen Blutkörperchen (LOWRY et al. 1954) und dort hauptsächlich in den basophilen Leukozyten (GRAHAM, WHEELWRIGHT et al. 1952, VALENTINE, LAWRENCE et al. 1955). GRAHAM, LOWRY et al. (1955) weisen auf eine Korrelation des Histaminspiegels mit der Anzahl der basophilen Leukozyten hin. Nach LORENZ, REIMANN et al. (1972) beträgt der Histaminwert für einen einzelnen basophilen Leukozyten 1,2 ± 0,4 pg/Zelle.

Sehr unterschiedliche Angaben werden über den Histamingehalt des Plasmas gemacht, wobei die Empfindlichkeit der Bestimmungsmethoden sowie die Schwierigkeit Plasma zu gewinnen, ohne die Leukozyten zu verletzen, zu bedenken ist.

Tabelle 1 : Plasmahistamin, angegeben als Histaminbase (ng/ml)

Mittelwert ($\bar{x}$)(ng/ml)	Anzahl der Proben	Methode	Autoren
1 - 2		LOWRY et al.	(1)
2,6		LOWRY et al.	(2)
1		ADAM et al.	(3)
5,6	15	NOAH & BRAND	(4)
0,62	62	GRAHAM et al.	(5)
1	34	ADAM et al.	(6)
0,69	54	LORENZ et al.	(7)

Autoren :

(1) = LOWRY, GRAHAM, HARRIS et al. (1954)
(2) = GRAHAM, LOWRY, WHEELWRIGHT et al. (1955)
(3) = ADAM, HARDWICK und SPENCER (1957)
(4) = BEALL (1963)
(5) = GRAHAM, SCARPELLINI et al. (1968)
(6) = PORTER und MITCHELL (1970)
(7) = LORENZ, REIMANN et al. (1972)

Die übereinstimmenden Werte der Untersucher, die sehr empfindliche Bestimmungsmethoden anwandten, lassen vermuten, daß der Plasmahistaminspiegel unter 1 ng/ml liegt. LINDELL und WESTLING (1966) diskutieren sogar das völlige Fehlen von freiem Histamin im Plasma.

Die Angaben über den Histaminspiegel im Vollblut von Normalpersonen weichen bei den verschiedenen Autoren nicht unerheblich voneinander ab, allerdings wurden unterschiedliche Verfahren zur Histaminbestimmung angewendet.

Tabelle 2 : Vollbluthistamin bei Normalpersonen, angegeben als Histaminbase (ng/ml)

Anzahl der Personen (n)	Mittelwert ($\bar{x}$)	Schwankungsbreite	Methode	Autoren
8	80	50 - 110	B. & G.	(1)
50	40	20 - 75	CODE	(2)
20	45	19 - 71	CODE	(3)
30	60	45 - 84	CODE	(4)
39	59	38 - 80	CODE	(5)
16	86	57 - 140	CODE	(6)
18	36	20 - 73	LUBSCHEZ	(7)
47	82		LOWRY et al.	(8)
17	60		CODE	(9)
16 (♂)	56	22 - 106	CODE	(10)
38 (♀)	58	22 - 114	CODE	(10)
19	58	10 - 110	CODE	(11)
15 Kinder	49	20 - 80	CODE	(12)
34 Kinder	45		ADAM et al.	(13)
89	54	17 - 86	LORENZ et al.	(14)
20	84	62 - 107	LORENZ et al.	(15)

B. & G. = BARSOUM und GADDUM

Autoren :

(1) = BARSOUM und SMIRK (1936)
(2) = ROSE (1941)
(3) = RANDOLPH und RACKEMANN (1941)
(4) = NILZÉN (1947)
(5) = SERAFINI (1948)
(6) = VALENTINE, PEARCE et al. (1950)
(7) = DE GARA (1951)
(8) = LOWRY, GRAHAM et al. (1954)
(9) = JIMENEZ-DIAZ et al. (1955)
(10) = GOOSZEN und DONKER (1956)
(11) = DORSMAN und ROSENGREN (1958)
(12) = MITCHELL und CASS (1959)
(13) = PORTER und MITCHELL (1970)
(14) = LORENZ, REIMANN et al. (1972)
(15) = GREIF (1974)

Mehrere Autoren untersuchten das Vollblut von Patienten mit allergischen Erkrankungen. RANDOLPH und RACKEMANN (1940/41) berichten über eine Erhöhung des Histaminspiegels während eines Asthmaanfalls und die Rückkehr zur Norm in der symptomfreien Zeit. Bei dreißig Asthmatikern fand ROSE (1941) Werte, die sowohl über als auch unter den Werten von Normalpersonen lagen. Pro Patient stellte er bei wiederholten Bestimmungen größere Schwankungen des Histaminspiegels als bei Normalpersonen fest. Diese Schwankungen waren unabhängig von fehlenden oder vorhandenen Asthmasymptomen. Normale Histaminwerte fand er bei Patienten mit Urticaria; NILZÉN (1947) weist auf eine Abnahme des Bluthistamingehaltes während des akuten Ausbruchs einer Urticaria hin, die nach RORSMAN und ROSENGREN (1958) zugleich mit einer Abnahme der Anzahl basophiler Leukozyten einhergeht.

GREIF (1974) fand, im Vergleich zu 45 unbehandelten Pollinosepatienten aus der expositionsfreien Zeit, bei 50 unbehandelten, nur an Pollinose des oberen Respirationstraktes erkrankten Allergikern während der Pollenflugzeit eine signifikante Erhöhung des Vollbluthistaminspiegels. Die Histaminspiegel waren bei 15 präsaisonal mit wäßrigen Hyposensibilisierungslösungen spezifisch behandelten Pollenallergikern während der expositionsfreien Zeit niedriger als bei 14 gleichartig Behandelten während der Pollenflugsaison.

ROSE (1941) gibt extrem niedrige Histaminwerte beim angioneurotischen Ödem mit schweren Symptomen an, während er bei Patienten mit Neurodermitis und starken Symptomen einen erhöhten Histaminspiegel fand.

1.2.3. Histaminfreisetzung und ihre Bedeutung bei der Antigen-Antikörper-Reaktion

Das intrazellulär gespeicherte Histamin ist biologisch inaktiv. Erst die Überführung in den Extrazellulärraum ruft physiologische oder pathophysiologische Effekte hervor. Diese Überführung kann durch synthetische Histaminliberatoren wie "Compound 48/80" oder "Compound 1935L" erfolgen, die intravenös injiziert schon in geringen Dosen ein Erythem und Hautjucken, in höheren Dosen Blutdruckabfall, Tachycardie, Kopfschmerz, Urticaria und einen Anstieg des Plasmahistaminspiegels bewirken (NORDLANDER 1957, LECOMTE 1957).

Bei der Allergie ist die zellgebundene Antigen-Antikörper-Reaktion der Stimulus für die Histaminfreisetzung in den Extrazellulärraum. Das Immunglobulin E, das von ISHIZAKA und ISHIZAKA (1967) als der für die allergische Reaktion verantwortliche Antikörper identifiziert wurde und das die beiden Autoren (1968a) vermehrt in Gewebe und Serum bei Patienten mit allergischen Erkrankungen nachwiesen, ist als zytotroper Antikörper oberflächlich an Gewebsmastzellen und basophile Leukozyten fixiert (BACH et al. 1971).

In vitro wird aus den sensibilisierten Zellen nach Inkubation mit IgE-Antiserum Histamin freigesetzt (ISHIZAKA et al. 1969). Intracutane Injektion von IgE-Antiserum ruft auf der Haut ein Erythem und Quaddelbildung hervor, Reaktionen wie sie auch durch die intracutane Injektion von Histamin bewirkt werden (ISHIZAKA und ISHIZAKA 1968b). LICHTENSTEIN und NORMAN (1969) beschreiben eine erhebliche Histaminfreisetzung in vitro auch nach Zusatz des spezifischen Pollenantigens zu sensibilisierten Leukozyten

von Pollenallergikern. Zusätzliche Gabe von Serum allergischer Patienten vermindert die Histaminfreisetzung, was auf die Anwesenheit blockierender Antikörper im Allergiker-Serum zurückzuführen ist (LICHTENSTEIN und OSLER 1966). Diese Antikörper vom Typ des Immunglobulins G verbinden sich mit dem Antigen und blockieren sein Zusammentreten mit dem IgE.

Die Histaminfreisetzung ist an lebende, stoffwechselaktive Zellen gebunden. Diese bleiben bei dem Prozeß beweglich und zeigen im Phasenkontrastmikroskop keine morphologischen Veränderungen (LICHTENSTEIN und NORMAN 1969). Für die optimale Histaminfreisetzung aus Leukozytensuspensionen sind pH-Wert, Ionenstärke, Calcium- und Magnesium-Ionenkonzentration, Temperatur und Antigenkonzentration von Bedeutung (LICHTENSTEIN und OSLER 1964). LICHTENSTEIN (1971) unterscheidet zwei Schritte bei der Freisetzung: die antigenabhängige und calciumunabhängige Aktivierung des Histamins und die anschließende calciumabhängige, aber antigenunabhängige eigentliche Freisetzung.

Die Folgen der Histaminfreisetzung beim allergischen Geschehen betreffen das Gefäßsystem, die glatte Muskulatur und die exokrinen Drüsen. Durch erhöhte Gefäßpermeabilität kommt es zum Austritt von Plasmaproteinen und -flüssigkeit in den Extravasalraum mit nachfolgendem Ödem (LECOMTE 1956). Aus diesem intravasalen Flüssigkeitsverlust resultiert Hypotension, die durch Dilatation der Arteriolen noch verstärkt wird (WHELAN 1956) und sich bis zum Schock steigern kann.

Bei der allergischen Rhinitis ist durch die Gefäßdilatation und die ödematöse Schwellung der Nasenschleimhaut die Nasenatmung erschwert oder unmöglich,

der Patient leidet an Niesanfällen und entleert oft große Mengen eines wäßrigen Sekretes. Hinzu kommen häufig starker Juckreiz an Nase und Augen, gerötete Konjunktiven, Tränenfluß und Lidödem.

Beim allergischen Asthma bewirkt die durch Histamin und evtl. andere Mediatoren hervorgerufene Bronchokonstriktion ein erschwertes Exspirium; die Atemnot wird durch ein Schleimhautödem sowie vermehrte Schleimproduktion verstärkt. Auch ein Glottisödem kann hinzutreten.

Bei allergischen Erkrankungen, die sich an der Haut manifestieren, kommt es zu Juckreiz, Erythem und Bildung von Blasen mit wäßrigem Inhalt.

Obwohl die Atopien als lokale Erkrankungen erscheinen, sind sie systemischer Natur, da die Sensibilisierung durch das Antigen den ganzen Körper betrifft. Das beweisen in vitro die Histaminfreisetzung aus Leukozyten nach Antigenzusatz und in vivo die positive Hautreaktion der Allergiker nach subcutaner Injektion des spezifischen Antigens. Die Manifestations- oder auch Schockorgane sind im allgemeinen die Eintrittspforte für die Antigene und die Orte höchster Antikörperkonzentration, so daß dort die Reaktionskette : Antigen-Antikörper-Reaktion → Histaminfreisetzung → Histaminwirkung bevorzugt ablaufen kann (SHERMAN 1968).

1.3.0. Die therapeutische Beeinflussung der Allergien

Neben der symptomatischen Behandlung mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und Adrenalinverwandten ist die Hyposensibilisierung seit langem gebräuch-

lich und wird heute bei Respirationsallergien mit schmalem Antigenspektrum, besonders bei der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma, angewandt.

Schon 1900 veröffentlichte CURTIS Ergebnisse über die subcutane Injektion von Blüten- und Ragweedpollen und betrachtete die Erfolge als einen Prozeß aktiver Immunisierung. Bedeutung für weitere Versuche gewannen die Arbeiten von NOON (1911) und FREEMAN (1911). Neben die von diesen beiden Autoren beschriebene Anwendung wäßriger Pollenaufschwemmungen trat die Behandlung mit an Alaun präzipitiertem Pollenantigen (STULL et al. 1940), nachdem HARRISON schon 1934 deren Anwendung beim Meerschweinchen beschrieben hatte. FUCHS und STRAUSS (1959) verwenden Aluminiumhydroxyd und Pyridin zur Herstellung ihrer Antigenaufschwemmungen. Sie weisen darauf hin, daß diese Präparation mit weniger systemischen Nebenwirkungen bei stark sensibilisierten Patienten verbunden ist, weil durch die langsame Freisetzung des Antigens die Gefahr der Kumulierung wesentlich geringer als bei der Injektion wäßriger Antigenextrakte ist. Ein weiterer Vorteil dieser Semi-Depotextrakte ist, daß die Zahl der Injektionen vermindert und der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen vergrößert werden kann.

Eine bis drei Depot-Injektionen bei der Hyposensibilisierung führen zu einer ausreichenden Antikörperproduktion. LOVELESS (1957) setzte die Antigenextrakte Mineralölemulsionen zu, NATERMAN (1951) stellte eine Emulsion aus Erdnußöl und Aluminiummonostearat her, in der mit Gerbsäure präzipitierte Pollenantigene suspendiert wurden. Die Nebenwirkungen sind bei diesen Depotpräparaten weniger systemi-

scher als vielmehr lokaler Natur : neben entzündlichen Prozessen an der Injektionsstelle wurde über sterile Abszesse berichtet, die lange bestehen blieben (FEINBERG et al. 1960, ARBESMAN und REISMAN 1964).

In weiteren Versuchen wurde eine an L-Tyrosin adsorbierte Glutaraldehydpräparation zur Depot-Hyposensibilisierung entwickelt (BROWN 1969). L-Tyrosin als körpereigene Substanz kann völlig metabolisiert werden, ist bei physiologischem pH-Wert nur langsam löslich und besitzt eine gute Adsorptionsfähigkeit für Proteine. Wird L-Tyrosin in Gegenwart von Allergenen präzipitiert, so bildet sich eine Suspension mit an Tyrosinkristallen adsorbierten Allergenen (MILLER und TEES 1974).

1.3.1. Immunologische Veränderungen als Folge der Hyposensibilisierung

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre beschäftigen sich mit den Veränderungen, die eine Hyposensibilisierung im Blut der Behandelten hervorruft. Es wurde gefunden, daß die blockierenden Antikörper vom Typ des Immunglobulins G ansteigen (LICHTENSTEIN et al. 1966, 1968, 1971) und die Reagine, Immunglobuline vom IgE-Typ reduziert sind (CONNELL und SHERMAN 1969, LEVY et al. 1971). Auch die antigeninduzierte Histaminfreisetzung in vitro aus den Leukozyten der hyposensibilisierten Patienten kann vermindert sein (VAN ARSDEL und MIDDLETON 1961, PRUZANSKY und PATTERSON 1967, 1968, SADAN et al. 1969); neben der Leukozytenempfindlichkeit nimmt auch die -reaktionsfähigkeit ab (LICHTENSTEIN et al. 1971, LEVY et al.

1971). Die Leukozytenempfindlichkeit ist definiert als die Antigenkonzentration, die zu einer 50 %igen Histaminfreisetzung aus in Pufferlösung suspendierten Leukozyten führt.

1.4.0. Problemstellung

Die Bestimmung des Histaminspiegels im Vollblut wurde mit der Frage durchgeführt, ob eine spezifische Immuntherapie zu Schwankungen des Histaminspiegels führt.

Das Blut von 90 Patienten wurde im Verlauf des Sommers 1973 dreimal und nochmals im Januar 1974 untersucht. 63 Patienten waren präsaisonal hyposensibilisiert worden, 32 von ihnen mit wäßrigen Allergensuspensionen, 31 durch eine Depot-Behandlung mit Tyrosin-adsorbierten Allergenen. Zum Vergleich dienten 27 Patienten, die lediglich symptomatisch behandelt wurden.

Der Vollbluthistaminspiegel dieser 90 Patienten wurde außerdem verglichen mit dem von 17 gesunden Probanden, aus deren Anamnese keine Erkrankungen des allergischen Formenkreises bekannt waren.

2.0.0. Hauptteil

2.1.0. Patientenauswahl

In die Allergie-Sondersprechstunde der medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin werden Allergiker von niedergelassenen Ärzten, aus der medizinischen Poliklinik und aus der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten überwiesen. Aus diesem Patientengut konnte nach genauer Anamnese, die Patienten mit anderen allergischen Erkrankungen wie die ganzjährige allergische Rhinitis, Asthma, Urticaria, Neurodermitis, Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, Obst, Tierhaare und Industriestoffe sowie Wurminfektionen ausschloß, bei 90 Probanden die Diagnose "Pollenrhinitis" gestellt und durch Hauttestungen gesichert werden.

Bei diesen 90 Pollinose-Patienten wurde der Histaminspiegel im Vollblut bestimmt.

2.2.0. Hyposensibilisierung und Histaminbestimmung

2.2.1. Hyposensibilisierung

Die Zusammensetzung der Injektionslösungen richtete sich nach der Stärke des Reaktionsausfalls bei den Hauttestungen, da der Grad der Positivität speziell bei Pollenallergikern direkt parallel dem Sensibilisierungsgrad verläuft. 32 Patienten, die nach Anamnese und Hauttestungen überempfindlich gegen Sträucher-, Bäume- oder Blumen-Pollenstandardgruppen waren, erhielten von Januar bis März 1973 je 18 Injek-

tionen mit wäßrigen Pollensuspensionen in steigender Konzentration. 31 Patienten, bei denen Testungen mit Gräsern - Knäuelgras, Rispengras, Ruchgras, Schwingelgras, Lieschgras, Lolch - positive Ergebnisse gezeigt hatten, wurden im März/April 1973 mit drei Injektionen von Tyrosin-adsorbierten Gräserpollen hyposensibilisiert.

Ein Bezugssystem für die Zubereitung eines Allergenpräparates stellt die sog. Gewicht/Volumen-Standardisierung dar, in der sich das Gewicht auf das Allergen, das Volumen auf die Extraktionsflüssigkeit, zweckmäßig 100 ml, bezieht (%v/w).

Eine andere, ebenfalls nicht spezifische Standardisierungsmethode beruht auf der Bestimmung des Eiweißstickstoffs im Extrakt und seine Einstellung auf einen bestimmten Wert (PNU/ml = protein nitrogen units/ml).

2.2.2. Blutentnahme und Histaminbestimmung

Die Patienten wurden im Mai, Juli und September 1973 und nochmals im Januar 1974 zur Blutabnahme bestellt.

Die Untersuchung des Histamingehaltes im Vollblut wurde mit geringen Modifikationen nach der von LORENZ et al. (1972) beschriebenen Methode durchgeführt.

> Aus der V. cubita 5 ml Blut entnehmen, mit 5 ml 1n $HClO_4$ vermischen. Nach 10 Minuten bei 1800 g 10 Minuten zentrifugieren, den Überstand abgießen und nochmals bei 1800 g 5 Minuten zentrifugieren. Den partikelfreien Überstand bis zur Histaminbestimmung bei -20 °C im Tiefkühlschrank aufbewahren.

Zur Histaminbestimmung 2 ml des aufgetauten Überstandes mit 2n NaOH am pH-Meter neutralisieren. Unter gleichzeitigem Abspülen der Glaselektrode 5 ml O,1m Phosphatpuffer (pH = 6,5) hinzufügen. Auf das eingeschmolzene Glasplattensieb einer kleinen gläsernen Austauschersäule mit einer Eppendorfpipette O,5 ml einer Dowex 50 WX8-Aufschwemmung aufbringen, mit 5 ml O,1m Phosphatpuffer (pH = 6,5) nachspülen. Dowex auf das Sieb absetzen lassen, den gepufferten Überstand auf das Sieb geben. Nacheinander 2,5 ml O,1m Phosphatpuffer (pH = 6,5), O,5 ml Aqua bidestillata und 2,5 ml 1n HCl darübergeben, zwischendurch Dowex immer wieder absetzen lassen. Mit 1,5 ml 4n HCl das Histamin herauswaschen und das Eluat mit 1,5 ml Aqua bidest. verdünnen.

1 ml dieses verdünnten Eluats mit O,5 ml 5n NaOH und O,1 ml 1 %iger methanolischer o-Phthalaldehyd-Lösung (OPT-Lösung) am Elektromixer mischen. Nach genau 2 Minuten 1 ml 1m H_3PO_4 hinzufügen.

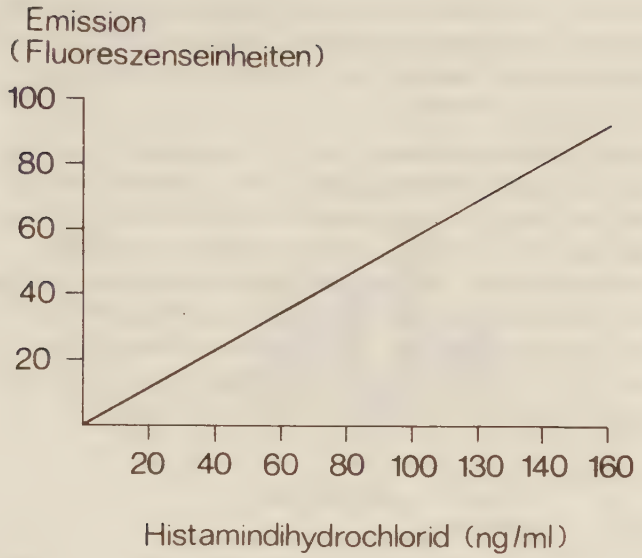
O,5 ml dieses Fluoreszensansatzes in eine Mikroküvette pipettieren und die Fluoreszens gegen einen Leerwert messen.

Leerwert : 1 ml 2n HCl mit O,5 ml 5n NaOH und O,1 ml 1 %iger OPT-Lösung mischen, nach genau 2 Minuten 1 ml 1m H_3PO_4 zusetzen.

Aus den am Fluorometer abgelesenen Emissionen werden mit Hilfe einer Eichkurve die Histaminwerte bestimmt.

Aufstellen der Eichkurve :

Eine Stammlösung von 1 mg Histamindihydrochlorid pro 1 ml 2n HCl mit 2n HCl 1:10000 verdünnen, die Fluoreszens von 10 ng bis 100 ng Histamindihydrochlorid pro 1 ml 2n HCl am Fluorometer bestimmen. In ein Koordinatensystem auf der Ordinate die Emission in Fluoreszenseinheiten, auf der Abszisse Histamindihydrochlorid (ng/ml) einzeichnen.



Figur 4 : Eichkurve für die fluorometrische Histaminbestimmung

Entsprechend der Emission der Probe wird aus der Eichkurve die Menge an Histamindihydrochlorid abgelesen und dieses, da es nur 60 % Histaminbase enthält, auf Histaminbase umgerechnet.

2.2.3. Fehlermöglichkeiten bei der Histaminbestimmung

Um eine zusätzliche Fluoreszens durch Verunreinigungen zu vermeiden, wurden nur analysenreine Chemikalien verwendet (NOAH und BRAND 1961).

Im Blut vorkommende störende Substanzen wie Agmatin, Spermin, Spermidin, Histidin, Glutathion, Arginin, Citrullin und Ammoniak werden durch die Säulenchromatographie entfernt.

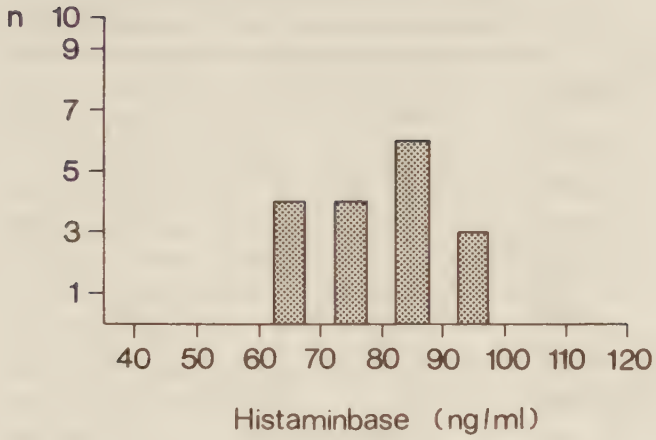
Um die Eigenfluoreszens von OPT auszuschalten, ist die Fluoreszensmessung gegen einen Leerwert erforderlich. Da OPT sich im ultravioletten Licht unter Dimerisation zersetzt (KAGAN 1966) und dann kein fluoreszierendes Molekül mit Histamin bildet, sollte es in dunklen, luftdichten Gefäßen aufbewahrt und etwa alle zwei Wochen in Petroläther umkristallisiert werden. Zur Histaminbestimmung muß eine 1 %ige Lösung in Methanol frisch hergestellt werden.

2.3.0. Ergebnisse

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden auch die Werte der Patienten, die nicht regelmäßig, wenigstens aber zweimal zur Blutabnahme gekommen waren, berücksichtigt.

2.3.1. Histaminspiegel bei Nichtallergikern

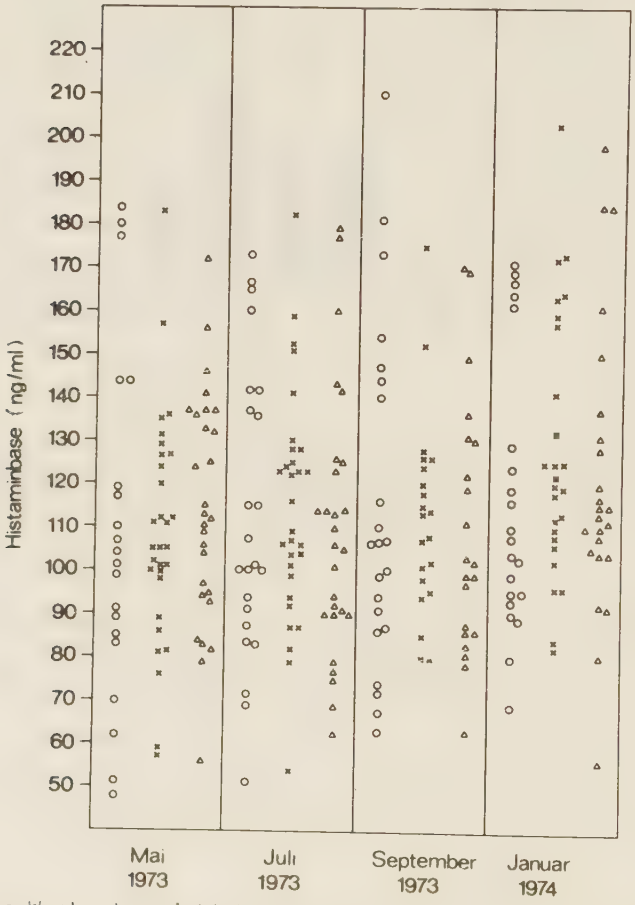
Bei 17 Normalpersonen wurde für den Histaminspiegel im Vollblut ein Mittelwert $\bar{x}$ = 80 ng/ml gefunden. Die Werte lagen zwischen 63 und 100 ng/ml.



Figur 5 : Häufigkeitspolygon für den Vollbluthistaminspiegel bei Normalpersonen ohne allergische Diathese

n = 17 (n = Anzahl der Personen)
$\bar{x}$ = 80 ng/ml ($\bar{x}$ = Mittelwert)
s = ± 11 ng/ml (s = Standardabweichung)
Schwankungsbreite : 63 - 100 ng/ml

Figur 6 : Vollbluthistaminspiegel von 90 Pollenallergikern während der Pollenflugsaison (Mai, Juli, September 1973) und in der expositionsfreien Zeit (Januar 1974)



Die Werte der nicht hyposensibilisierten Patienten wurden als O aufgetragen, die der präsaisonal mit wäßrigen Allergenzubereitungen hyposensibilisierten Patienten als × , die der mit Depot-Hyposensibilisierungslösungen vorbehandelten Patienten als △ .

2.3.2. Histaminspiegel bei nicht hyposensibilisierten Pollenallergikern

Von den 27 nicht spezifisch behandelten Pollenallergikern wurde bei 20 Probanden im Mai 1973 ein Histaminmittelwert $\bar{x}$ = 108 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 48 - 184 ng/ml gefunden.

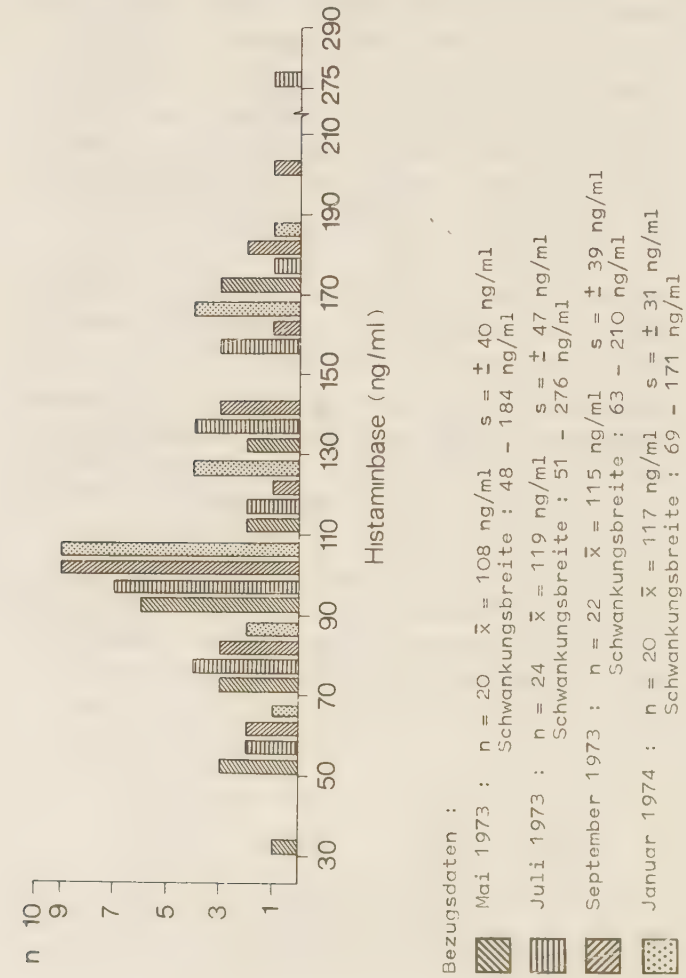
Im Juli 1973 ergab sich als Mittelwert im Vollblut von 24 Patienten ein Histaminspiegel von $\bar{x}$ = 119 ng/ml bei einer Schwankungsbreite von 51 - 276 ng/ml und im September 1973 bei 22 Patienten ein Mittelwert $\bar{x}$ = 115 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 63 - 210 ng/ml.

Während der Pollenflugsaison unterscheiden sich bei dieser Patientengruppe die Histaminwerte der einzelnen Monate also nicht wesentlich.

Ebenso war kein Unterschied zu den Werten der expositionsfreien Zeit festzustellen: im Januar 1974 wurde für 21 Patienten ein Histaminmittelwert von $\bar{x}$ = 117 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 69 - 171 ng/ml gefunden.

Im Vergleich zu den 17 Normalpersonen ohne allergische Diathese war der Histaminspiegel bei den nicht hyposensibilisierten Pollenallergikern sowohl in der Pollenflugsaison als auch in der expositionsfreien Zeit deutlich erhöht.

Figur 7 : Häufigkeitspolygon für den Vollbluthistaminspiegel nicht hyposensibilisierter Pollenallergiker



2.3.3. Histaminspiegel bei Pollenallergikern nach präsaisonaler Hyposensibilisierung mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen

Bei 30 Patienten betrug der Histaminmittelwert im Mai 1973 $\bar{x}$ = 109 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 57 - 183 ng/ml. Im Juli 1973 ergab sich für die gleiche Patientenzahl ein Mittelwert $\bar{x}$ = 115 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 54 - 182 ng/ml und im September 1973 für 21 Patienten ein Mittelwert $\bar{x}$ = 112 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 80 - 175 ng/ml.

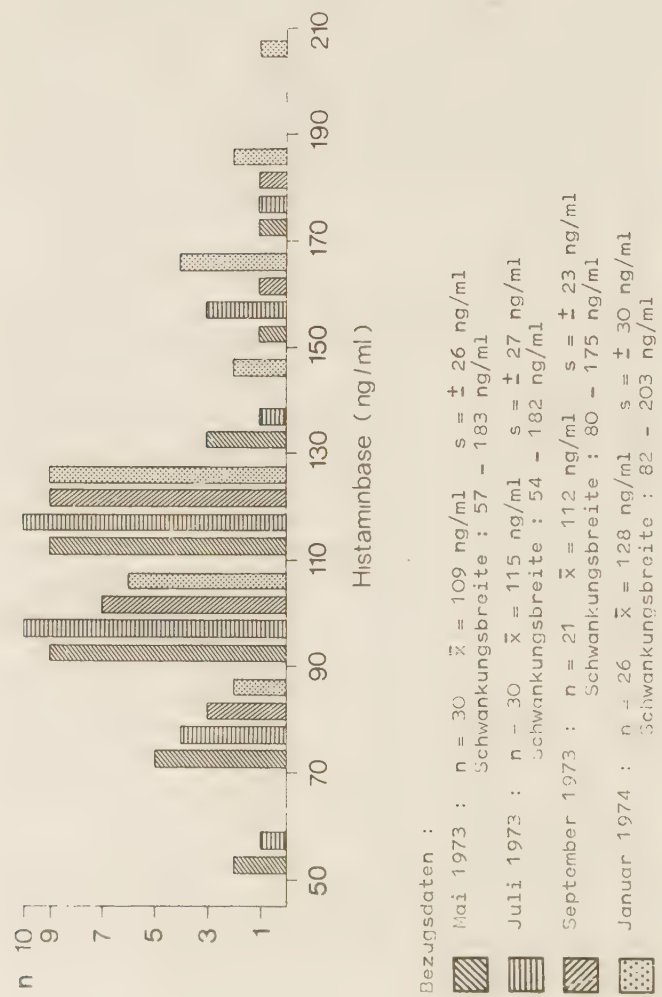
Im Januar 1974 wurde der Mittelwert des Histaminspiegels mit $\bar{x}$ = 128 ng/ml bei einer Schwankungsbreite von 82 - 203 ng/ml für 26 Patienten bestimmt.

Die durchschnittlichen Histaminwerte der mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen behandelten Pollinosepatienten wiesen in den einzelnen Monaten der Pollenflugzeit also keine wesentlichen Unterschiede auf, wie es auch bei den nicht spezifisch behandelten Pollenallergikern festgestellt wurde. Auch der Vergleich beider Gruppen miteinander ergab keinen deutlichen Unterschied in den Werten der Sommermonate.

Bei den hyposensibilisierten Patienten wurde gegenüber der Pollenflugsaison in der expositionsfreien Zeit ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg des Histaminspiegels gefunden, der bei den nicht hyposensibilisierten Probanden fehlte.

Eine deutliche Erhöhung des Vollbluthistaminspiegels der hyposensibilisierten Patienten ergab sich gegenüber den Werten der Nichtallergiker.

Figur 8 : Häufigkeitspolygon für den Vollbluthistaminspiegel bei Pollenallergikern nach präsaisonaler Hyposensibilisierung mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen



2.3.4. Histaminspiegel bei Pollenallergikern nach präsaisonaler Depot-Hyposensibilisierung

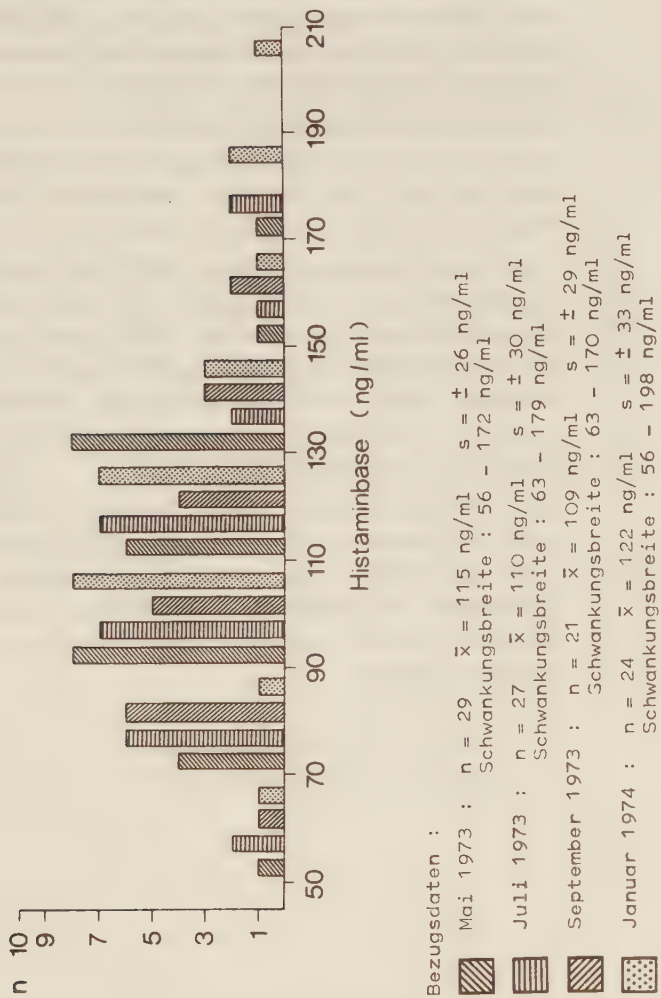
Für 29 Patienten mit präsaisonaler Depot-Hyposensibilisierung ergab sich im Mai 1973 der Mittelwert des Histaminspiegels $\bar{x}$ = 115 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 56 - 172 ng/ml. Im Juli 1973 betrug für 27 Patienten der Mittelwert $\bar{x}$ = 110 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 63 - 179 ng/ml, der gleiche Wert wurde im September 1973 für 21 Probanden gefunden bei einer Schwankungsbreite von 63 - 170 ng/ml. Das Blut von 24 Patienten wurde im Januar 1974 untersucht, der Histaminmittelwert betrug $\bar{x}$ = 122 ng/ml bei einer Schwankungsbreite von 56 - 198 ng/ml.

Auch bei den Pollinose-Patienten mit präsaisonaler Depot-Hyposensibilisierung wurden in den einzelnen Monaten der Pollenflugzeit ähnliche Histaminwerte wie bei den beiden anderen Patientengruppen gefunden. Wie bei den Patienten nach präsaisonaler Hyposensibilisierungsbehandlung mit wäßrigen Lösungen stieg der Histaminmittelwert in der expositionsfreien Zeit leicht an.

GREIF (1974) untersuchte das Vollblut von 16 Probanden aus der oben angeführten Patientengruppe mit Depot-Hyposensibilisierung vor der spezifischen Behandlung im Winter 1972/73. Er fand Histaminwerte zwischen 42 und 120 ng/ml bei einem Mittelwert von $\bar{x}$ = 75 ng/ml. Im Vergleich zu diesem Mittelwert ließ sich zwar eine deutliche Erhöhung des Histaminspiegels nach Hyposensibilisierung mit Depot-Lösungen feststellen, es ist aber fraglich, ob die Erhöhung wirklich auf die hyposensibilisierende Behandlung zurückgeführt werden kann oder nicht vielmehr Aus-

druck der Antigenexposition während der Pollenflug-
zeit ist.

Figur 9 : Häufigkeitspolygon für den Vollbluthistaminspiegel bei Pollenallergikern nach präsaisonaler Depot-Hyposensibilisierung



2.3.5. Histaminspiegel im Vergleich zum Behandlungsergebnis nach Hyposensibilisierung

Zur Zeit der Blutentnahmen wurden alle Patienten mit präsaisonaler Hyposensibilisierung nach ihren Pollinose-Symptomen und ihrem subjektiven Eindruck über das Behandlungsergebnis befragt.

Von den 32 mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen Behandelten gaben 10 einen guten bis sehr guten Erfolg an, da sie auf jegliche Medikamente während der Pollenflugsaison verzichten konnten.

9 Patienten beurteilten den Erfolg als mäßig, weil sie während der Pollenflugzeit zur Linderung ihrer Beschwerden symptomatisch mit oralen und/oder lokalen Antiallergika behandelt werden mußten. Übereinstimmend beurteilte diese Gruppe die Stärke und die Dauer der Pollinose-Symptome aber als deutlich geringer im Vergleich zum Vorjahr.

Als erfolglos bezeichneten 13 Patienten die Behandlung, bei ihnen waren die Beschwerden ebenso stark oder sogar stärker als im Vorjahr. Außer mit Antihistaminika und Sympatikolytika mußten mehrere Patienten mit oralen oder parenteralen Kortikosteroiden versorgt werden.

Tabelle 3 : Histaminspiegel bei Patienten mit gutem bis sehr gutem Erfolg nach Hyposensibilisierung mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen

Patient	Histaminbase (ng/ml)			
	Mai 1973	Juli 1973	September 1973	Januar 1974
K.B.	112	86	85	96
L.B.	183	182	175	159
R.F.	57	101	101	102
G.K.	101	92	113	110
K.Bo.	105	124	95	157
E.K.	98	123	127	96
H.R.	105	123	80	172
K.S.	59	54		112
G.S.z.W.	76	82	115	
R.H.	136	151		
	$n = 10$	$n = 10$	$n = 8$	$n = 8$
	$\bar{x} = 103$	$\bar{x} = 112$	$\bar{x} = 111$	$\bar{x} = 126$
	$s = \pm 37$	$s = \pm 37$	$s = \pm 30$	$s = \pm 32$

n = Anzahl der Patienten
$\bar{x}$ = Histaminmittelwert (ng/ml)
s = Standardabweichung (ng/ml)

Tabelle 4 : Histaminspiegel bei Patienten mit mäßigem Erfolg nach Hyposensibilisierung mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen

Patient	Histaminbase (ng/ml)			
	Mai 1973	Juli 1973	September 1973	Januar 1974
M.F.	120	125	107	120
J.J.	101	109	98	163
W.D.	126	128	120	82
H.D.	135	159	152	164
F.M.	112	79	108	
M.B.	100	94	126	
J.S.	88			106
O.S.	82			108
S.M.		106		118
	$n = 8$	$n = 7$	$n = 6$	$n = 7$
	$\bar{x} = 108$	$\bar{x} = 114$	$\bar{x} = 119$	$\bar{x} = 123$
	$s = \pm 19$	$s = \pm 26$	$s = \pm 19$	$s = \pm 30$

Tabelle 5 : Histaminspiegel bei Patienten nach erfolgloser Hyposensibilisierung mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen

Patient	Histaminbase (ng/ml)			
	Mai 1973	Juli 1973	September 1973	Januar 1974
K.G.	111	122	94	122
M.L.	126	123	128	141
D.K.	81	104	80	84
S.L.	105	99	114	125
R.S.	102	107	124	125
H.H.	124	152		173
T.K.	157	142		203
W.B.	86	104		132
B.K.	129	106		119
C.D.	100	116		113
U.D.		86	118	125
B.J.	111	128	102	
P.K.	131	130		
	$n = 12$	$n = 13$	$n = 7$	$n = 11$
	$\bar{x} = 114$	$\bar{x} = 117$	$\bar{x} = 109$	$\bar{x} = 133$
	$s = \pm 21$	$s = \pm 18$	$s = \pm 17$	$s = \pm 31$

Von den 31 Patienten, die präsaisonal durch drei Injektionen von Tyrosin-adsorbierten Allergenextrakten hyposensibilisiert worden waren, stuften 10 den Behandlungserfolg als gut bis sehr gut und 10 als mäßig ein. Die restlichen 11 Probanden empfanden die Behandlung als erfolglos. Für die Einstufung galten die gleichen Kriterien wie bei den mit wäßrigen Desensibilisierungslösungen Behandelten.

Tabelle 6 : Histaminspiegel bei Patienten mit gutem bis sehr gutem Erfolg nach Depot-Hyposensibilisierung

Patient	Histaminbase (ng/ml)			
	Mai 1973	Juli 1973	September 1973	Januar 1974
N.G.	156	160	169	184
R.L.	83	106	99	104
U.D.	113	77	83	108
F.H.	79	90	86	105
T.W.	137	143	131	150
E.B.	109	63	103	110
K.G.	112	110	97	92
M.B.	115		99	120
H.J.	132	125	122	
M.H.	82	114	86	
	$n = 10$	$n = 9$	$n = 10$	$n = 8$
	$\bar{x} = 112$	$\bar{x} = 110$	$\bar{x} = 108$	$\bar{x} = 122$
	$s = \pm 25$	$s = \pm 31$	$s = \pm 27$	$s = \pm 30$

Tabelle 7 : Histaminspiegel bei Patienten mit mäßigem Erfolg nach Depot-Hyposensibilisierung

Patient	Histaminbase (ng/ml)			
	Mai 1973	Juli 1973	September 1973	Januar 1974
R.K.	124	126	136	186
I.N.	172	113	149	115
M.K.	84	101		113
A.W.	110	94		115
M.Bo.		114	111	110
H.K.	97	75	79	
U.L.	106	105	81	
F.L.	136	177	170	
A.S.	124		102	
G.B.		79		131
	n = 8	n = 9	n = 7	n = 6
	$\bar{x}$ = 119	$\bar{x}$ = 109	$\bar{x}$ = 118	$\bar{x}$ = 128
	s = ± 27	s = ± 30	s = ± 35	s = ± 28

Tabelle 8 : Histaminspiegel bei Patienten nach erfolgloser Depot-Hyposensibilisierung

Patient	Histaminbase (ng/ml)			
	Mai 1973	Juli 1973	September 1973	Januar 1974
H.H.	137	92	119	104
I.P.	125	91	88	117
G.S.	94	90		128
C.M.	95	123		111
H.B.	104	90		92
M.R.	56	69		56
E.K.	146	142		161
W.R.	141	179		198
U.R.	93		63	80
W.K.	133	114		137
J.M.	137		130	
	n = 11	n = 9	n = 4	n = 10
	$\bar{x}$ = 115	$\bar{x}$ = 110	$\bar{x}$ = 100	$\bar{x}$ = 118
	s = ± 28	s = ± 34	s = ± 30	s = ± 41

Vergleicht man die Histaminwerte der erfolgreich Behandelten mit denen der Patienten, die die Hyposensibilisierung als erfolglos ansahen, so läßt sich kein wesentlicher Unterschied feststellen. Da nach Hyposensibilisierung die Symptomenstärke nicht mit dem Vollbluthistaminspiegel zu korrelieren scheint, ist durch seine Bestimmung keine Aussage über Erfolg oder Mißerfolg einer Desensibilisierungsbehandlung möglich.

3.0.0. Diskussion

Der Erfolg der Hyposensibilisierungsbehandlung bei allergischen Erkrankungen ist abhängig einerseits von einer exakten Diagnose, beruhend auf Anamnese, Hauttestungen und evtl. Antigenexposition am Schockorgan, und andererseits von der Fähigkeit des Patienten, blockierende Antikörper zu bilden.

Die Zusammensetzung der Lösung zur Hyposensibilisierung richtet sich nach der anamnestisch festgestellten Aktualität der Allergene und dem Ausfall der Testreaktionen.

Bei in-vitro-Experimenten mit isolierten "sensibilisierten" Leukozyten beschrieben LICHTENSTEIN und OSLER (1964) eine Hemmung der Histaminfreisetzung, wenn die Konzentration des zugesetzten spezifischen Antigens über einem individuellen optimalen Wert lag, bei dem die maximale Histaminmenge freigesetzt wird. Nach SCHACHTER (1973) fände dieses Phänomen eine Erklärung dadurch, daß die Histaminfreisetzung nur erfolgen kann, wenn sich ein Antigenmolekül mit einem zellgebundenen Antikörpermolekül an zwei oder mehreren Haftstellen bindet. Bei einem Antigenüberschuß würde möglicherweise jede Haftstelle des Antikörpers von einem anderen Antigenmolekül besetzt; das würde bedeuten, daß trotz optimaler Bedingungen wie Temperatur, pH-Wert und Ionenstärke kein Histamin freigesetzt werden kann. Durch die Hyposensibilisierung mit hohen Antigendosen könnte möglicherweise auch in vivo dieser Zustand des Antigenüberschusses erreicht werden, so daß neben der Fähigkeit des Patienten, blockierende Antikörper zu bilden, auch die insgesamt applizierte Antigenmenge einen wesentlichen Faktor für eine erfolgreiche Behandlung

darstellen könnte.

PRUZANSKY und PATTERSON (1967), die vier unterschiedlich stark gegen Ragweed-Pollen sensibilisierte erwachsene Patienten einer Hyposensibilisierungsbehandlung mit wäßrigen Allergensuspensionen unterzogen, stellten eine Abnahme der Leukozytenempfindlichkeit und damit eine verminderte Histaminfreisetzung sowie einen Anstieg der blockierenden Antikörper bei einer Gesamtdosis von wenigstens 20000 PNU fest. Bei zwei dieser vier Patienten nahm die Leukozytenempfindlichkeit im Laufe der Behandlung mit Erhaltungsdosen von 7500 bzw. 10000 PNU stetig ab, bis sie bei einer Gesamtdosis von 40000 bzw. 120000 PNU völlig verlorengegangen war. Die Ragweed-Pollenflugzeit hatte die Änderung der Leukozytenempfindlichkeit nicht beeinflußt.

SADAN et al. (1969), die 18 an Ragweed-Heufieber leidende Kinder mit wäßrigen Ragweed-Extrakten in einer Gesamtdosis zwischen 17000 und 31000 PNU behandelten, stellten fest, daß die Leukozytenempfindlichkeit nach Zusatz des spezifischen Antigens in vitro entweder gleichblieb oder abnahm, während sie bei einer unbehandelten Kontrollgruppe von 17 Kindern nach Pollenexposition gleichblieb oder zunahm. Die Leukozyten von drei behandelten Kindern verloren die Fähigkeit der Histaminfreisetzung vollständig.

LICHTENSTEIN et al. (1968) stellten keine Änderung der Leukozytenempfindlichkeit sowohl während der Pollenflugsaison als auch durch die spezifische Behandlung fest; sie verwandten aber im Vergleich zu PRUZANSKY und PATTERSON (1967) und SADAN et al. (1969) geringere Gesamtdosen an PNU zur Hyposensibilisierung.

Das von den zitierten Autoren angewandte Verfahren,

aus den isolierten Leukozyten der Patienten nach Inkubation mit dem spezifischen Antigen das freigesetzte Histamin zu bestimmen, läßt keinen direkten Vergleich mit der fluorometrischen Histaminbestimmung im Vollblut des Allergikers zu.

Die erste Hyposensibilisierung von Pollenallergikern beeinflußt nicht den Histaminspiegel im Vollblut. Das zeigte der Vergleich der Durchschnittswerte der unspezifisch behandelten Kontrollgruppe (27 Probanden) mit der Gruppe der 32 mit wäßrigen Allergensuspensionen und der 31 mit Depotpräparationen behandelten Pollenallergiker.

Die dreimal während der Pollenflugzeit durchgeführte Histaminbestimmung im Vollblut ergab annähernd gleiche durchschnittliche Werte bei allen 3 Gruppen. In der expositionsfreien Zeit stiegen die Werte bei den beiden behandelten Gruppen leicht an, während sie bei den nur symptomatisch behandelten Patienten gleichblieben.

Hierzu im Widerspruch stehen die Angaben von GREIF (1974), der sowohl bei einer Gruppe nicht spezifisch behandelter Pollenallergiker, als auch bei einer Patientengruppe, die präsaisonal mit wäßrigen Allergensuspensionen hyposensibilisiert worden war, einen signifikanten Unterschied des Vollbluthistaminspiegels während der Pollenflugsaison und der expositionsfreien Zeit fand; allerdings wurden innerhalb der beiden Gruppen zur Zeit der Histaminbestimmung jeweils andere Patienten erfaßt, während die hier vorgelegten Untersuchungen viermal an denselben Probanden vorgenommen wurden.

Eine Verlaufskontrolle der Histaminwerte über wenigstens zwei bis drei Jahre könnte klären, ob signifi-

kante Unterschiede im Histaminspiegel des Pollenallergikers während der Pollenflugzeit und der expositionsfreien Zeit bestehen; sie könnte dann auch vielleicht die Frage beantworten, ob auch eine über mehrere Jahre durchgeführte spezifische Therapie den Histaminspiegel im Vollblut nicht beeinflußt.

4.0.0. Zusammenfassung

1. Der Histaminspiegel wurde im Vollblut von 90 Pollenallergikern und 17 Probanden ohne allergische Diathese bestimmt.

2. Histamin wurde aus dem enteiweißten Blut mittels einer Austauschersäule isoliert und nach Kopplung an o-Phthalaldehyd zu einem fluoreszierenden Molekül fluorometrisch bestimmt.

3. Bei 63 Pollenallergikern war der Bestimmung des Histaminspiegels eine Hyposensibilisierungsbehandlung vorausgegangen, bei 32 mit wäßrigen Allergensuspensionen, bei 31 mit einem Depot-Präparat. Die Histaminwerte dieser 63 Patienten wurden mit denen von 27 nicht spezifisch behandelten Pollinosekranken verglichen. Die Untersuchungen, die dreimal während der Pollenflugsaison und einmal während der expositionsfreien Zeit durchgeführt wurden, ergaben keine signifikant unterschiedlichen Werte.

4. Verschiedene Hyposensibilisierungsmethoden und der subjektive Behandlungserfolg waren ohne Einfluß auf den Vollbluthistaminspiegel der beiden spezifisch behandelten Gruppen.

5. Deutlich höhere Histaminwerte fanden sich bei den 90 Pollenallergikern während und nach der Pollenexposition im Vergleich mit den Werten von 17 Personen ohne allergische Erkrankungen.

5. Schrifttum

ADAM,H.M., HARDWICK,D.C., and K.E.V.SPENCER :

Assay of histamine on the isolated guinea-pig intestine by the method of superfusion.

Brit. J. Pharmacol. 9 : 360 - 366 (1954)

ADAM,H.M., HARDWICK,D.C., and K.E.V.SPENCER :

A method of estimating histamine in plasma.

Brit. J. Pharmacol. 12 : 397 - 405 (1957)

ÄNGGÅRD,E. :

The isolation and determination of prostglandins in lungs of sheep, guinea pig, monkey and man.

Biochem. Pharmacol. 14 : 1507 - 1516 (1965)

ARBESMAN,C.E., and R.E.REISMAN :

Hyposensitization therapy including repository : a double-blind study.

J. Allergy 35 : 12 - 17 (1964)

BACH,M.K., BLOCH,K.J., and K.F.AUSTEN :

IgE and IgGa antibody-mediated release of histamine from rat peritoneal cells. II. Interaction of IgGa and IgE at the target cell.

J. exp. Med. 133 : 772 - 784 (1971)

BARSOUM,G.S., and J.H.GADDUM :

The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood.

J. Physiol. (Lond.) 85 : 1 - 14 (1935)

BARSOUM,G.S., and F.H.SMIRK :

Observation on the histamine yielding substance in the plasma and red cells of normal human subjects and of patients with congestive heart failure.

Clin. Sci. 2 : 337 - 352 (1936)

BARTOSCH,R., FELDBERG,W. und E.NAGEL :

Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens.

Pflüger Arch. Ges. Physiol. 230 : 129 - 153 (1932)

BEALL,G.N. :

Plasma histamine concentrations in allergic diseases.

J. Allergy 34 : 8 - 15 (1963)

BEALL,G.N., and P.P.VAN ARSDEL jr. :

Histamine metabolism in human disease.

J. clin. Invest. 39 : 676 - 683 (1960)

BOISSONNAS,R.A., GUTTMANN,S., JAQUENOUD,P.-A., PLESS,J., and E.SANDRIN :

The synthesis of bradykinin and of related peptides.

Ann. New York Acad. Sc. 104 : 5 - 14 (1963)

BROCKLEHURST,W.E. :

Occurance of an unidentified substance during anaphylactic shock in cavy lung.

J. Physiol. (Lond.) 120 : 16P - 17P (1953)

BROCKLEHURST,W.E. :

The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock.

J. Physiol. (Lond.) 151 : 416 - 435 (1960)

BROCKLEHURST,W.E. :

The slow reacting substance of anaphylaxis.

Biochem. Pharmacol. 12 : 431 - 435 (1963)

BROWN,E.A. :

Proteaceous microparticles for injection.

Chemical Abstracts 71 : 224 (1969)

BUDDECKE,E. :

Grundriß der Biochemie.

2.Aufl., Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1971

CHARLWOOD,P.A., and A.H.GORDON :

Electrophoresis in a density gradient.

Biochem. J. 70 : 433 - 438 (1958)

CODE,C.F. :

The quantitative estimation of histamine in blood.

J. Physiol. (Lond.) 89 : 257 - 268 (1937)

CODE,C.F. :

The histamine content of the blood of guinea pigs and dogs during anaphylactic shock.

Am. J. Physiol. 127 : 78 - 93 (1939)

CONNELL,J.T., and W.B.SHERMAN :

Changes in skin-sensitizing antibody titer after injections of aqueous pollen extract.

J. Allergy 43 : 22 - 32 (1969)

CURTIS,H.H. :

The immunizing cure of hay-fever.

Med. News 77 : 16 - 18 (1900)

DALE,H.H., and P.P.LAIDLAW :

The physiological action of β-iminazolylethylamine.

J. Physiol. (Lond.) 41 : 318 - 344 (1910)

DALE,H.H., and P.P.LAIDLAW :

Further observations on the action of β-iminazolyl-ethylamine.

J. Physiol. (Lond.) 43 : 182 - 195 (1911)

DE GARA,P.F. :

Chemical determination of histamine in blood in health and disease.

J. Allergy 22 : 429 - 433 (1951)

ELLIOTT,D.F., HORTON,E.W., and G.P.LEWIS :

Actions of pure bradykinin.

J. Physiol. (Lond.) 153 : 473 - 480 (1960)

ELLIOTT,D.F., LEWIS,G.P., and E.W.HORTON :

The structure of bradykinin - a plasmakinin from ox blood.

Biochem. & Biophys. Res. Comm. 3 : 87 - 91 (1960)

FEINBERG,A.R., FEINBERG,S.M., and E.W.FISHERMAN :

Repository antigen injections.

J. Allergy 31 : 433 - 440 (1960)

FINCK,M.A. :

Anaphylaxis in the mouse : Possible relation of the Schultz-Dale reaction to serotonin.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92 : 673 - 675 (1956)

FOX,R.H., GOLDSMITH,R., KIDD,D.J., and G.P.LEWIS :

Bradykinin as a vasodilator in man.

J. Physiol. (Lond.) 157 : 589 - 602 (1961)

FREEMAN,J. :

Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine.

Lancet II : 814 - 817 (1911)

FUCHS,A.M., and M.B.STRAUSS :

The clinical evaluation and the preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble whole ragweed pollen complex.

J. Allergy 30 : 66 - 82 (1959)

GIERTZ,H. und J.SCHUSTER :

Die Bedeutung von Mediatorstoffen für das Asthma im Tierexperiment und in der Klinik.

Med. Klin. 67 : 634 - 640 (1972)

GOOSZEN,J.A.H., and J.DONKER :

A study of histamine-metabolism in schizophrenic patients.

Acta allerg. (Kbh) 10 : 149 - 169 (1956)

GRAHAM,H.T., HANNEGAN,T.W., and C.M.NOURSE :

Dependence of tissue histamine content on local histidine decarboxylase activity.

Biochim. et biophys. acta 20 : 243 - 250 (1956)

GRAHAM,H.T., LOWRY,O.H., WHEELWRIGHT,F., LENZ,M.A., and H.H.PARISH jr. :

Distribution of histamine among leukocytes and platelets.

Blood 10 : 467 - 481 (1955)

GRAHAM,H.T., SCARPELLINI,J.A.D., HUBKA,B.P., and O.H.LOWRY :

Measurement and normal range of free histamine in human blood plasma.

Biochem. Pharmacol. 17 : 2271 - 2279 (1968)

GRAHAM,H.T., WHEELWRIGHT,F., PARISH,H.H. jr., MARKS,A.R., and O.H.LOWRY :

Distribution of histamine among blood elements.

Fed. Proc. 11 : 350 (1952)

GREIF,J. :

Histamin im Vollblut bei der Pollinose.

Dissertation, Berlin 1974

HARRISON,W.T. :

Effect of alum precipitated ragweed pollen extract on guinea pigs.

Public Health Rep. 49 : 462 - 464 (1934)

HERXHEIMER,H. :

The bronchial reaction of guinea-pigs to 5-hydroxytryptamine (serotonin).

J. Physiol. (Lond.) 120 : 65P - 66P (1953a)

HERXHEIMER,H. :

Further observations on the influence of 5-hydroxytryptamine on bronchial function.

J. Physiol. (Lond.) 122 : 49P - 50P (1953b)

HERXHEIMER,H. :

The 5-hydroxytryptamine shock in the guinea-pig.

J. Physiol. (Lond.) 128 : 435 - 445 (1955)

HERXHEIMER,H., and E.STRESEMANN :

The effect of bradykinin aerosol in guinea-pigs and in man.

J. Physiol. (Lond.) 158 : 38P - 39P (1961)

HUMPHREY,J., and R.JAQUES :

Liberation of histamine and serotonin from platelets by antigen-antibody reactions.

J. Physiol. (Lond.) 119 : 43P (1953)

ISHIZAKA,K., and T.ISHIZAKA :

Identification of γE antibodies as a carrier of reaginic activity.

J. Immunol. 99 : 1185 - 1198 (1967)

ISHIZAKA,K., and T.ISHIZAKA :

Human reaginic antibodies and immunglobulin E.

J. Allergy 42 : 330 - 363 (1968a)

ISHIZAKA,K., and T.ISHIZAKA :

Reversed type allergic skin reactions by anti-γE-globulin antibodies in humans and monkeys.

J. Immunol. 100 : 554 - 562 (1968b)

ISHIZAKA,T., ISHIZAKA,K., JOHANSSON,S.G.O., and H.BENNICH :

Histamine release from human leukocytes by anti-γE antibodies.

J. Immunol. 102 : 884 - 892 (1969)

JIMENEZ-DIAZ,C., ARJONA,E., and J.PERIANES :

Studies on histamine in allergic patients.

Int. Arch. Allergy 6 : 243 - 251 (1955)

KAGAN,J. :

The photo-cannizzaro reaction of ortho-phthalaldehyde.

Tetrahedron Letters 49 : 6097 - 6102 (1966)

KARIM,S.M.M., SANDLER,M., and E.D.WILLIAMS :

Distribution of prostaglandins in human tissues.

Brit. J. Pharmacol. Chemother. 31 : 340 - 344 (1967)

KATZ,G., and S.COHEN :

Experimental evidence for histamine release in allergy.

J. Amer. Med. Ass. 117 : 1782 - 1783 (1941)

KELLAWAY,C.H., and E.R.TRETHEWIE :

The liberation of a slow-reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis.

Quart. J. Exp. Physiol. 30 : 121 - 140 (1940)

KONZETT,H., and E.STÜRMER :

Biological activity of synthetic polypeptides with bradykinin-like properties.

Brit. J. Pharmacol. 15 : 544 - 551 (1960)

LECOMTE,J. :

Dyspnée asthmatiforme provoquée par la libération de l'histamine endogène.

Acta allerg. (Kbh.) 10 : 212 - 219 (1956)

LECOMTE,J. :

Liberation of endogenous histamine in man.

J. Allergy 28 : 102 - 112 (1957)

LEVY,D.A., LICHTENSTEIN,L.M., GOLDSTEIN,E.O., and K.ISHIZAKA :

Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy.

J. clin. Invest. 50 : 360 - 369 (1971)

LEWIS,G.P. :

Pharmacological actions of bradykinin and its role in physiological and pathological reactions.

Ann. New York Acad. Sc. 104 : 236 - 249 (1963)

LICHTENSTEIN,L.M. :

The immediate allergic response : In vitro separation of antigen activation, decay and histamine release.

J. Immunol. 107 : 1122 - 1130 (1971)

LICHTENSTEIN,L.M., and P.S.NORMAN :

Human allergic reactions.

Am. J. Med. 46 : 163 - 173 (1969)

LICHTENSTEIN,L.M., NORMAN,P.S., and W.L.WINKENWERDER :

Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever.

Am. J. Med. 44 : 514 - 524 (1968)

LICHTENSTEIN,L.M., NORMAN,P.S., and W.L.WINKENWERDER :

A single year of immunotherapy for ragweed hay fever. Immunologic and clinical studies.

Ann. Intern. Med. 75 : 663 - 671 (1971)

LICHTENSTEIN,L.M., NORMAN,P.S., WINKENWERDER,W.L., and A.G.OSLER :

In vitro studies of human ragweed allergy : Changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization.

J. clin. Invest. 45 : 1126 - 1136 (1966)

LICHTENSTEIN,L.M., and A.G.OSLER :

Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. IX. Histamine release from human leukocytes by ragweed pollen antigen.

J. exp. Med. 120 : 507 - 530 (1964)

LICHTENSTEIN,L.M., and A.G.OSLER :

Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. XII. An in vitro study of the reaction between ragweed pollen antigen, allergic human serum and ragweed-sensitive human leukocytes.

J. Immunol. 96 : 169 - 179 (1966)

LINDELL,S.E., and H.WESTLING :

Histamine metabolism in man.

In : Eichler,O. und A.Farah, Handb. exp. Pharmakol., Erg. Bd. XVIII/1, S. 736 - 788, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1966

LORENZ,W., BENESCH,L., BARTH,H., MATEJKA,E., MEYER,R., KUSCHE,J., HUTZEL,M., and E.WERLE :

Fluorometric assay of histamine in tissues and body fluids : Choice of the purification procedure and identification in the nanogram range.

Z. Anal. Chem. 252 : 94 - 98 (1970)

LORENZ,W., REIMANN,H.J., BARTH,H., KUSCHE,J., MEYER,R., DOENICKE,A., and M.HUTZEL :

A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 353 : 911 - 920 (1972)

LORENZ,W., SCHAUER,A., HEITLAND,ST., CALVOER,R., and E.WERLE :

Biochemical and histochemical studies on the distribution of histamine in the digestive tract of man, dog and other mammals.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 265 : 81 - 100 (1969/70)

LOVELESS,M.H. :

Repository immunization in pollen allergy.

J. Immunol. 79 : 68 - 79 (1957)

LOWRY,O.H., GRAHAM,H.T., HARRIS,F.B., PRIEBAT,M.K., MARKS,A.R., and R.U.BREGMAN :

The chemical measurement of histamine in blood plasma and cells.

J. Pharmacol. exp. Ther. 112 : 116 - 126 (1954)

LUBSCHEZ,R. :

Chemical determination of histamine in human blood.

J. Biol. Chem. 183 : 731 - 738 (1950)

MELMON,K.L., and M.J.CLINE :

Kinins.

Am. J. Med. 43 : 153 - 160 (1967)

MILLER,A.C.M.L., and E.C.TEES :

A metabolizable adjuvant : clinical trial of grass pollen-tyrosine adsorbate.

Clin. Allergy 4 : 49 - 55 (1974)

MITCHELL,R.G., and R.CASS :

Histamine and 5-hydroxytryptamine in the blood of infants and children.

J. clin. Invest. 38 : 595 - 604 (1959)

NATERMAN,H.L. :

Pollen tannate suspended in peanut oil with aluminum monostearate in the treatment of hay fever.

J. Allergy 22 : 175 - 182 (1951)

NICOLAIDES,E.D., DEWALD,H.A., and M.K.CRAFT :

The synthesis of kinin analogues.

Ann. New York Acad. Sc. 104 : 15 - 23 (1963)

NILZÉN,Å. :

Studies in histamine (H-substance) with special reference to the conditions obtaining in urticaria and related skin-changes.

Acta derm.-venereol. (Stockh.) 27 : suppl. 17 (1947)

NOAH,J.W., and A.BRAND :

Release of histamine in the blood of ragweed-sensitive individuals.

J. Allergy 25 : 210 - 214 (1954)

NOAH,J.W., and A.BRAND :

A fluorometric method to determine levels of histamine in human plasma.

J. Allergy 32 : 236 - 240 (1961)

NOON,L. :

Prophylactic inoculation against hay fever.

Lancet I (1911); Nachdr. : Int. Arch. Allergy 4 : 285 - 288 (1953)

NORDLANDER,N.B. :

The use of a new histamine liberating substance, compound 48/80, in human subjects.

Acta med. scandinav. 157 : 235 - 240 (1957)

PARISH,W.E. :

Release of histamine and slow reacting substance with mast cell changes after challenge of human lung sensitized passively with reagin in vitro.

Nature 215 : 738 - 739 (1967)

PIPER,P.J., and J.R.VANE :

Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs.

Nature 223 : 29 - 35 (1969)

PORTER,J.F., and R.G.MITCHELL :

The distribution of histamine in the blood of healthy and asthmatic children.

Clin. Sci. 38 : 135 - 143 (1970)

PRUZANSKY,J.J., and R.PATTERSON :

Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals : II. Reduced sensitivity after injection therapy.

J. Allergy 39 : 44 - 50 (1967)

PRUZANSKY,J.J., and R.PATTERSON :

Immunologic changes during hyposensitization therapy.

J. Amer. Med. Ass. 203 : 805 - 806 (1968)

RANDOLPH,T.G., and F.M.RACKEMANN :

The blood histamine level in asthma and in eosinophilia.

J. Allergy 12 : 450 - 456 (1940/41)

RILEY,J.F. :

The location of histamine in the body.

In : Histamine, p. 398 - 403, ed. by G.E.W.Wolstenholme and C.M.O'Connor, Ciba Foundation Symposium on Histamine, J.&A.Churchill Ltd. London 1956

ROCHA E SILVA,M., BERALDO,W.T., and G.ROSENFELD :

Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin.

Am. J. Physiol. 156 : 261 - 273 (1949)

RORSMAN,H., and E.ROSENGREN :

Basophil leukocytes and blood histamine in urticaria.

Acta derm.-venereol. (Stockh.) 38 : 377 - 393 (1958)

ROSE,B. :

Studies on blood histamine in patients with allergy. II. Alteration in the blood histamine in patients with allergic disease.

J. clin. Invest. 20 : 419 - 428 (1941)

SADAN,N., RHYNE,M.B., MELLITS,E.D., GOLDSTEIN,E.O., LEVY,D.A., and L.M.LICHTENSTEIN :

Immunotherapy of pollinosis in children : Investigation of the immunologic basis of clinical improvement.

N. Engl. J. Med. 280 : 623 - 627 (1969)

SCHACHTER,M. :

Histamine and antihistamines, Vol. I.

1. Aufl., Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sidney, Braunschweig (1973)

SCHAYER,R.W. :

The metabolism of histamine in various species.

Brit. J. Pharmacol. 11 : 472 - 473 (1956)

SCHAYER,R.W., and S.A.KARJALA :

Ring N Methylation; a major route of histamine metabolism.

J. Biol. Chem. 221 : 307 - 313 (1956)

SCHILD,H.O., HAWKINS,D.F., MONGAR,J.L., and H.HERX-HEIMER :

Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen.

Lancet 261 : 376 - 382 (1951)

SERAFINI,U. :

Studies on histamine and histamine antagonists.

J. Allergy 19 : 256 - 270 (1948)

SHEARD,P., KILLINGBACK,P.G., and A.M.J.N.BLAIR :

Antigen induced release of histamine and SRS-A from human lung passively sensitized with reaginic serum.

Nature 216 : 283 - 284 (1967)

SHERMAN,W.B. :

Hypersensitivity.

Ed. by W.B.Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto 1968

STONE,J.L., MERRILL,J.M., and G.R.MENEELEY :

Distribution of histamine in human tissues.

Fed. Proc. 14 : 147 - 148 (1955)

STULL,A., COOKE,R.A., SHERMAN,W.B., and S.HEBALD :

Experimental and clinical study of fresh and modified pollen extracts.

J. Allergy 11 : 439 - 465 (1940)

SWEATMAN,W.J.F., and H.O.J.COLLIER :

Effects of prostaglandins on human bronchial muscle.

Nature 217 : 69 (1968)

TABOR,H. :

Diamine oxidase.

J. Biol. Chem. 188 : 125 - 136 (1951)

TABOR,H., and O.HAYAISHI :

The excretion of imidazoleacetic acid riboside following the administration of imidazoleacetic acid or histamine to rats.

J. Am. Chem. Soc. 77 : 505 - 506 (1955)

URBACH,K.F. :

Nature and probable origin of conjugated histamine after ingestion of histamine.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70 : 146 - 152 (1949)

VALENTINE,W.N., LAWRENCE,J.S., PEARCE,M.L., and W.S.BECK :

The relationship of the basophil to blood histamine in man.

Blood 10 : 154 - 159 (1955)

VALENTINE,W.N., PEARCE,M.L., and J.S.LAWRENCE :

Studies on the histamine content of blood, with special reference to leukemia, leukemoid reactions and leukocytoses.

Blood 5 : 623 - 647 (1950)

VAN ARSDEL,P.P. jr., and E.MIDDLETON jr. :

The effect of hyposensitization on the in vitro histamine release by specific antigen.

J. Allergy 32 : 348 - 356 (1961)

WAALKES,T.P., WEISSBACH,H., BOZICEVICH,J., and S.UDENFRIEND :

Serotonin and histamine release during anaphylaxis in the rabbit.

J. clin. Invest. 36 : 1115 - 1120 (1957)

WEISSBACH,H., WAALKES,T.P., and S.UDENFRIEND :

Presence of serotonin in lung and its implication in the anaphylactic reaction.

Science 125 : 235 - 236 (1957)

WERLE,E., GÖTZE,W. und A.KEPPLER :

Über die Wirkung des Kallikreins auf den isolierten Darm und über eine neue darmkontrahierende Substanz.

Biochem. Zeitschr. Berlin 289 : 217 - 233 (1937)

WHELAN,R.F. :

Histamine and vasodilatation.

In : Histamine, p. 220 - 234, ed. by G.E.W.Wolstenholme and C.M.O'Connor, Ciba Foundation Symposium on Histamine, J.&A.Churchill Ltd. London 1956

WINDAUS,A. und W.VOGT :

Synthese des Imidazoläthylamins.

Ber. dtsch. chem. Ges. 40 : 3691 - 3695 (1907)

Herrn Professor Dr. med. H. Michel möchte ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung ausdrücklich danken.

Außerdem sei Frau I. Langrehr, medizinisch-technische Assistentin im serologischen und allergologischen Labor von Herrn Prof. Dr. med. H. Michel, für die Hilfe bei den Laborarbeiten bedankt.

Lebenslauf

Am 12. Mai 1939 wurde ich als Tochter des Verwaltungsdirektors i. R. Erich Heimhardt und seiner Ehefrau Luise, geb. Wülfing, in Lüdenscheid/Westf. geboren.

Vom Herbst 1945 bis Ostern 1949 besuchte ich eine Lüdenscheider Volksschule, anschließend das Neusprachliche Mädchen-Gymnasium Lüdenscheid, an dem ich am 15. März 1958 das Abitur machte.

Vom 1. April 1958 bis 31. März 1960 war ich Apotheker-Praktikantin, am 28. März 1960 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung. Bis März 1962 war ich als Apotheker-Assistentin tätig.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn das Pharmaziestudium, das ich mit Bestehen der pharmazeutischen Prüfung am 29. Oktober 1965 abschloß.

Nach einjähriger Tätigkeit als Kandidatin der Pharmazie erhielt ich am 26. November 1966 die Bestallung als Apotheker. Bis September 1969 arbeitete ich als Apothekerin.

Im Wintersemester 1969 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 31. August 1971, die ärztliche Prüfung am 19. Februar 1975.

Seit dem 1. August 1975 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

Seit 1971 bin ich mit dem Dipl.-Geol. Erwin Zimmer verheiratet.